

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **08285849 A**(43) Date of publication of application: **01.11.96**

(51) Int. Cl.

G01N 33/543
G01N 33/543(21) Application number: **07089031**(22) Date of filing: **14.04.95**(71) Applicant: **MOCHIDA PHARMACEUT CO LTD**(72) Inventor: **TAKAO YOSHI**
KODA YUTAKA**(54) CONVENIENT MEASURING METHOD AND APPARATUS**

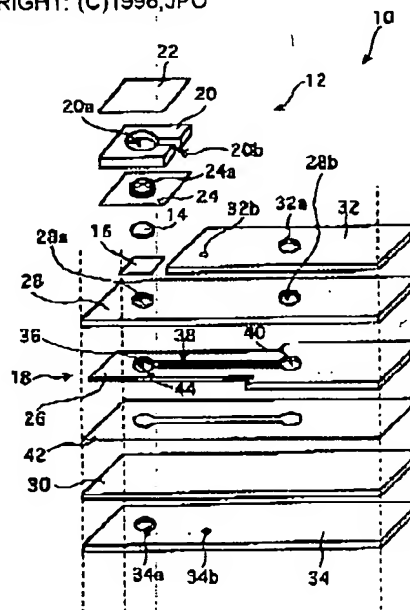
wherein a slit 38 is made in the absorption sheet 26.

COPYRIGHT: (C)1996,JPO

(57) Abstract

PURPOSE: To obtain an accurate and inexpensive convenient measuring apparatus suitable as a disposable measuring apparatus in which the measurement can be carried out quickly and conveniently by single step operation without requiring an independent B/F separation step.

CONSTITUTION: The convenient measuring apparatus comprises a test specimen sampling section 12 including a spacer 20 having a through hole 20a for introducing a test specimen and a liquid permeable membrane disposed while closing the upstream side of the through hole 20a, and a reagent section 14 for retaining a soluble reagent in a porous material disposed downstream. The convenient measuring apparatus further comprises a decision section 16 having at least one reactive region composed of a porous material fixed with a hydrophilic substance disposed downstream, long upstream and downstream sheets 28, 30 disposed farther downstream, and a long absorption sheet 26 composed of a liquid absorbing material held between both sheets,



D3

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-285849

(43) 公開日 平成8年(1996)11月1日

(51) Int.Cl.⁶

G 0 1 N 33/543

識別記号

5 2 1

5 9 1

庁内整理番号

F I

G 0 1 N 33/543

技術表示箇所

5 2 1

5 9 1

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 17 頁)

(21) 出願番号

特願平7-89031

(22) 出願日

平成7年(1995)4月14日

(71) 出願人 000181147

持田製薬株式会社

東京都新宿区四谷1丁目7番地

(72) 発明者 高 尾 好

東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬

株式会社内

(72) 発明者 幸 田 豊

東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬

株式会社内

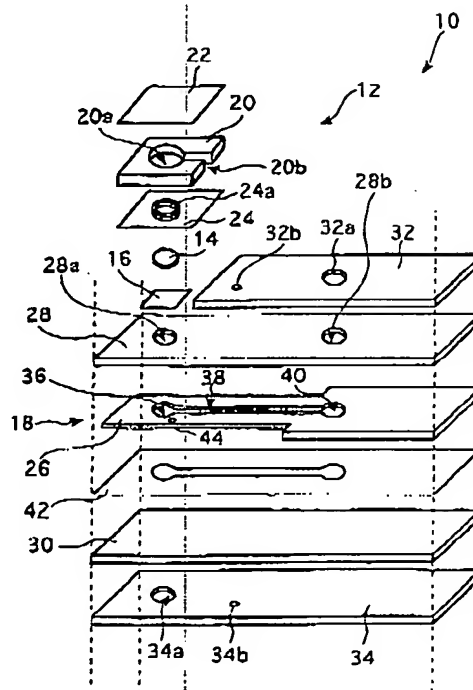
(74) 代理人 弁理士 渡辺 望裕 (外1名)

(54) 【発明の名称】 簡易測定装置およびこれを用いる測定方法

(57) 【要約】

【目的】独立した工程としてのB/F分離を必要とせず、1ステップの操作で迅速かつ簡便な測定が可能であり、しかも測定精度も高く安価で、使い捨ての測定装置として好適な簡易測定装置を提供する。

【構成】試験検体導入用の貫通孔が形成されたスペーサおよび貫通孔の上流側の面を閉塞して配置される液体透過性膜を有する試験検体採取部と、その下流に配置される可溶性試薬を多孔質材に保持してなる試薬部と、その下流に配置される親和性物質を多孔質材に固定してなる反応域を少なくとも1つ有する判定部と、その下流に配置される、長尺な上流シートおよび下流シート、液体吸収性材料からなり前記両シートに挟持される長尺な吸収シートを有し、吸収シートにスリットを形成することにより、前記目的を達成する。



(2)

特開平8-285849

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】液性の試験検体中の分析対象物を測定するための測定装置であって、試験検体導入用の貫通孔が形成されたスペーサ、および前記貫通孔の上流側を覆って配置される液体透過性膜を有する試験検体採取部と、前記試験検体採取部の下流に前記貫通孔に対面して配置される、前記試験検体との接触により溶解遊離する可溶性試薬を多孔質材に保持してなる試薬部と、前記試薬部の下流に配置される、前記分析対象物あるいは可溶性試薬が結合できる親和性物質を多孔質材に固定してなる反応域を、少なくとも1つ有する判定部と、前記判定部の下流に配置される、液体非透過性材料からなる長尺な上流シートおよび下流シート、液体吸収性材料からなり前記両シートに挟持される長尺な吸収シートを有し、端部近傍が前記判定部に接触する吸収部とを有し、さらに、前記吸収部において、吸収シートには、前記判定部の下流に対応する貫通孔、この貫通孔の平面に連続してあるいは近接して一方向に延在するスリットが形成され、上流シートには、前記吸収シートの貫通孔に対応した貫通孔が形成され、前記下流シートは、少なくとも前記吸収シートの貫通孔に対応する部分が透明であることを特徴とする簡易測定装置。

【請求項2】前記試験検体採取部が、前記スペーサに形成される貫通孔内の空間によって、一定量の試験検体を採取する機能を有する請求項1に記載の簡易測定装置。

【請求項3】前記判定部が、互いに異なる親和性物質を保持してなる複数個の反応域を有する請求項1または2に記載の簡易測定装置。

【請求項4】前記判定部の多孔質材に固定された親和性物質が抗体あるいは抗原である請求項1～3のいずれかに記載の簡易測定装置。

【請求項5】前記試薬部の多孔質材に保持された可溶性試薬が抗体あるいは抗原であり、かつこの抗体あるいは抗原が検出を可能にするために標識物質により標識されている請求項1～4のいずれかに記載の簡易測定装置。

【請求項6】前記標識物質が、コロイド状金属、コロイド状非金属、染料およびラテックス粒子からなる群より選択される請求項5に記載の簡易測定装置。

【請求項7】前記判定部の多孔質材が、セルロース、セルロース誘導体、ニトロセルロース、多孔性合成ポリマー、グラスファイバーフィルタ、不織布および布からなる群より選択される請求項1～6のいずれかに記載の簡易測定装置。

【請求項8】前記試薬部の多孔質材が、セルロース、セルロース誘導体、ニトロセルロース、多孔性合成ポリマー、グラスファイバーフィルタ、不織布および布からなる群より選択される請求項1～7のいずれかに記載の簡易測定装置。

2

【請求項9】前記吸収部の吸収シートを形成する液体吸収性材料が、セルロース、セルロース誘導体、多孔性の合成ポリマー、グラスファイバーフィルタ、不織布、粒子吸収剤および布からなる群より選択される請求項1～8のいずれかに記載の簡易測定装置。

【請求項10】前記判定部の多孔質材がニトロセルロースであり、前記試薬部の多孔質材および吸収シートを形成する液体吸収性材料がセルロースである請求項1～9のいずれかに記載の簡易測定装置。

10 【請求項11】請求項1～10のいずれかに記載の簡易測定装置を用いて、液性の試験検体中の分析対象物の測定方法であって、分析対象物を含有していると思われる試験検体を、前記簡易測定装置の試験検体採取部に滴下する、あるいはかける、あるいは試験検体中に試験検体採取部を浸すことにより、前記スペーサの貫通孔内に一定量の試験検体を採取した後、前記試薬部の多孔質材に流入させることにより、前記試薬部の多孔質材に保持された可溶性試薬を溶出させて試験検体と共に試薬部を通過させて前記判定部に流入させ、前記判定部の多孔質材の反応域に固定された親和性物質と可溶性試薬とが直接的あるいは間接的に結合することにより、検出可能な信号が前記反応域に形成されると共に、前記判定部を通過した試験検体は前記吸収部の吸収シートに形成されたスリットによって加速されて迅速に吸収シートに吸収され、前記下流シートの透明部分から前記信号を観察して、液性の試験検体中の分析対象物を測定する測定方法。

20 【請求項12】前記試験検体が体液または生体成分を希釈あるいは抽出希釈した溶液である請求項11に記載の測定方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、分析対象物に対して親和性を有する親和性物質と分析対象物との特異的結合反応を利用した、液性試験検体中の分析対象物の測定を簡便かつ迅速に行うための測定装置、およびこの測定装置を用いた測定方法に関する。

【0002】

【従来の技術】特異的結合反応を用いた生体内微量物質の測定は、各種疾患の診断および治療効果の判定など多くの目的に頻繁に実施されている。最近では医療機関で実施されるだけでなく、家庭で未熟練者により実施されることも多い。これらの特異的結合反応を用いた生体内微量物質の測定は、高感度で精度の高い精密測定法と、操作が簡単で短時間に結果が得られる簡易測定法とが選択でき、使用目的に応じて使い分けられるようになってきている。特に簡易測定法は専門の知識や技術が必要な反応装置や測定機器などを用いることなく、簡単な操作で手軽に実施できることから、半定量もしくは定量的な測定でも十分診断を下すことができる場合には非常

(3)

特開平8-285849

3

に便利な方法であり、妊娠診断などに広く利用されている。

【0003】現在、特異的結合反応の一つである免疫反応を利用した簡易測定法としては、担体としてラテックス粒子を用いた凝集反応もしくは凝集阻止反応、標識物質として酵素を用いた酵素免疫測定法(EIA)、標識物質としてコロイド状非金属や着色ラテックス粒子を用いた免疫学的簡易測定法などが広く用いられている。また、近年では、免疫学的簡易測定法で広く利用されている方法として、多孔質材の膜に分析対象物に対して親和性を有する物質を固定してなる多孔性反応膜を利用する方法が知られている。それらの方法の多くは、発色のプロセスを酵素に対する基質を利用したEIAとは異なり、着色物質を直接抗体に固定させていることが多い。この方法を用いることにより、従来のラテックス粒子を用いた凝集反応もしくは凝集阻止反応やEIAなどに比較し、操作が簡便となり短時間で結果が得られるようになった。

【0004】多孔性反応膜を用いた測定方法(装置)としては、特表平3-504166号公報、特開平3-176659号公報に開示されるクロマトグラフィを用いた免疫学的簡易測定法がある。これらの方法では、多孔性反応膜をクロマトグラフストリップとして用いて、その表面の特定部分にセットした試薬をクロマトグラフィの原理により試験検体とともに移動させながら反応を実施するものである。しかしながら、これらの方法では、クロマトグラフストリップの一定の距離を試験検体と試薬が移動するための時間が必要であり、比較的反応時間が長いという欠点を有する。

【0005】これらの測定装置が試験検体を多孔性反応膜のクロマトグラフストリップに沿って流す方法をとっているのに対して、多孔性反応膜で通過する方向に試験検体を流す(通過させる)装置および方法も知られており、具体例として次のようなものが例示される。特開昭57-63454号公報は、多孔性反応膜と液体吸収層を含む装置で、試験検体を多孔性反応膜を通過させた後に、液体吸収層に吸収させ、さらにシグナル発生系を用いて多孔性反応膜上にシグナルを発生させ、これを測定する方法を開示している。特開平1-214760号公報は、試験検体を多孔性反応膜を通過させた後、別の親和性物質を固定した着色ラテックス粒子をその多孔性反応膜に供給、通過させ、さらに洗浄を行ったのちの多孔性反応膜上の着色スポットの有無により測定を行う方法を開示している。

【0006】これらの方法は、装置への試験検体以外の溶液の添加操作や洗浄操作が必要であるため測定操作が煩雑であり、そのために測定の結果を得るまでかなりの時間を要する欠点のほか、試験検体に不溶性の夾雑物等を含む場合は多孔性反応膜上に夾雑物等が堆積し測定を妨害するという欠点を有している。これに対し、特表昭

4

62-500121号公報では、親和性物質を固定した多孔性反応膜の上部に、可溶性試薬を保持させた多孔質材を置き、試験検体の添加により可溶性試薬を溶解して親和性物質を固定した多孔性反応膜を通過させ、下部に接合させた液体吸収ゾーンで液を吸収させる反応装置を開示している。この装置では、可溶性試薬があらかじめ反応装置に組み込まれているため、この試薬溶液の添加操作が省略され、かつ可溶性試薬を収容した多孔体がフィルターとしての機能を持っているため、多孔性反応膜上への夾雑物等の堆積を防止することができる。しかし、反応の結果を観察するためには、可溶性試薬を収容していた多孔体を装置より取り外す操作が必要であり、操作の煩雑さにおいて欠点を残している。

【0007】また、多孔性反応膜上に溶液を接合させ反応を行う方法も知られており、次のようなものが例示される。特開平4-161853号公報では、可溶性試薬として金コロイドを用い、親和性物質を固定した多孔性反応膜の下に可溶性試薬の被着と試験検体液の吸収の機能を兼ねた多孔性かつ弾力性を有する部材を置き、反応終了後に容器を分離してシグナルを観察する方法を開示している。また、この方法ではシグナルが不鮮明であるとして、さらに特開平4-232861号公報では、発色方法として酵素標識抗体と基質による方法を開示している。しかしながら、これらの方法では、シグナルの観察において容器の分離操作が必須であり、操作の煩雑さは解消されていない。

【0008】また、シグナルを観察する際に装置の一部を分離あるいは開放しない測定装置も各種知られている。このような装置としては、例えば、試験検体を多孔性反応膜のクロマトグラフストリップに沿って流す装置である前述の特開平3-176659号および特表平3-504166号の各公報に開示される装置の他、試験検体が多孔性反応膜によって通過される方向に通過する装置として特表昭63-500330号公報に開示されるものが挙げられる。

【0009】特表昭63-500330号公報に開示される装置では、フィルタ中心部の反応ゾーン上のみ反応液が落下するように設計された上部構造と、反応ゾーンに集中した反応液が周辺部へ向かって水平方向にフィルタ内部を流れ、周辺部の上部あるいは下部に隣接した吸収体に吸収されるように設計された下部構造とからなる反応装置が開示されている。この装置においては、フィルタの下部は囲い容器となっており窓が開いているため、窓を通して底面からシグナルを読み取ることができるよう設計されている。この装置では反応終了後、反応装置を裏返すだけでシグナルを観察できるという簡便さは有するものの、反応装置そのものが1ステップで簡便かつ迅速に測定できるように設計されていない。すなわち、この装置では、試験検体のろ過や免疫学的反応などの処理を別の反応容器中で行った後に反応装置の受け

10

20

30

40

50

(4)

特開平8-285849

5

入れ口に容器ごと装着して反応液を注ぎ込む操作が必要となっており、簡易測定装置としては操作が煩雑であり、結果を得るまでに時間を要するなどの欠点を有する。また、フィルタ中心部に限定された反応ゾーンに集中した反応液をクロマトグラフィの原理により多孔性反応膜の周辺部へ移動させるようにする必要があるため、測定装置を厳密に作製しなければならない、装置そのものが複雑になるという欠点を有する。

【0010】簡易測定装置を用い、1ステップの簡便な操作で結果を得る場合に特に注意を要することは、十分なB/F分離（例えば抗原抗体反応においては、抗原と抗体が結合して生じた結合物型：Bound、Bと、結合していない遊離型：Free、Fとを物理的に分離すること）を行わなければならない点にある。つまり、未反応の標識抗体などの試薬が可視的な判定を阻害しないように、判定部上に残存する未反応の試薬をさまざまな方法で除去する必要がある。そのため、例えば特開平1-214760号公報に示された方法では必要に応じ多孔性反応膜を水、緩衝液などで洗浄することが必要であるとしており、この方法では操作が煩雑になる。また、クロマトグラフィの原理を用いた簡易測定法では、分析対象物を含む試験検体を余分に供給することにより多孔性反応膜上での反応に引き続いてB/F分離のための洗浄を行わせているので、測定にかなりの時間を要する。さらに、垂直方向へ試験検体を移動させる方法では一般的に水平方向より反応時間が短い利点を有しているが、前述のように結果を可視的に判定するために装置の一部を取り外したり、判定面をユニットとして引き出したりすることを操作の1つとして必要とするものが多く、操作中に試験検体として使用している血液や尿が手や体の一部に触れたりする欠点を有するものである。

【0011】このような問題点を解決するために、本発明者らは1ステップの簡便な操作で、十分なB/F分離を行って迅速な測定ができる装置として、特開平6-273419号公報に開示される簡易測定装置を提案している。この装置では、親和性物質を固定する多孔性反応膜を判定部とし、この上に可溶性試薬を被着させた多孔質材を配置し、多孔性反応膜を通過した溶液は吸収材に吸収される構成を有する。この装置においては、試験検体は、まず可溶性試薬を被着させた多孔質材を通過し、可溶性試薬を溶解した状態で多孔性反応膜に至るように構成されており、かつ効率よく多孔性反応膜を通過するように、多孔性反応膜の下流で液体非透過性のシートを介して吸収材と接するよう構成されている。さらに、多孔性反応膜において親和性物質が固定された反応域およびその周囲の下面には液体非透過性のシートおよび吸収材が配置されておらず、装置の裏側の観察窓から測定の結果が観察できるように構成されている。この装置によれば、観察窓から測定結果を観察可能なことにより、測定操作において装置の分離あるいは解放の必要は無くな

6

っている。さらに、可溶性試薬を多孔性反応膜の上に配置された多孔質材に被着していることにより、試験検体を装置に添加する1ステップの操作で測定が可能となっている。これにより前述のクロマトグラフィの原理を用いた装置に比して短い時間で測定が終了する。また、可溶性試薬を被着した多孔質材がフィルタとしての機能を示す上に、試験検体が多孔性反応膜を通過する過程もフィルタとしての機能を現すので、観察窓側の多孔性反応膜表面への試験検体中の夾雑物等の影響は防止される。

【0012】このように、測定操作はかなり簡便になって来たが、依然として試験検体を一定量計りとする操作が必要であり、簡便化の改善の余地が残っている。また、試験検体が多孔性反応膜を通過する構成の装置では、測定に要する時間はクロマトグラフィの原理を用いた装置より短いが、集団検診等において、より短時間で結果を得る、あるいは一定時間でより多数の検体の結果を得るために、より一層の測定に要する時間を短縮することが要求されている。さらに、従来の装置では、可溶性試薬を被着した多孔質材、多孔性反応膜、液体非透過性シートおよび吸収材等の各種の部材を保持するためのケースが必要であるのみならず、装置の組立も簡単ではないため、使い捨て用途に利用する際には大量生産性やコスト等の点で満足がいかず、装置の製造工程および製造コスト等の点でも改良が望まれている。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】簡易測定は、未熟練者が操作しても正確かつ短時間で結果が得られることが必要であり、測定の迅速性および簡便さ、製品コストの低減等が大きな課題となっている。多孔性反応膜を利用した簡易測定装置および方法は現在数多くあるが、前述のように、測定時間が長い、複数回の操作ステップを要する、複雑な容器構造であるため安価な製造が難しい、判定像が不鮮明であるなど、いずれも簡易測定として要望される低コスト、簡便さ、確実さを全て満足してはいない。前述の迅速性、簡便さを左右する要因の一つとしては、B/F分離をいかに簡便、迅速かつ確実に行えるかということである。言い換えれば、B/F分離を特別な独立した工程として行う必要のない簡易測定装置および方法の開発が要望されている。これらの課題が解決されることにより、簡易測定はより簡単な操作でより短時間により正確に結果が得られるものとなることが予想される。

【0014】本発明は、測定操作において独立した工程としてのB/F分離を必要とせず、1ステップの操作で迅速かつ簡便な測定が可能であり、しかも測定精度も高く、製造が容易かつ安価で、使い捨ての測定装置として好適な簡易測定装置の提供を目的とするものである。

【0015】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために、1ステップの簡便な操作で、短時間

(5)

特開平8-285849

7

に正確な結果が得られ、かつ製造が容易で安価な測定装置に関して研究を行った結果、親和性物質を固定させた多孔質材、好ましくは多孔性反応膜を有する判定部、その上流の試験検体の添加により溶化する可溶性試薬を保持させた多孔質材からなる試薬部、および、その上流の試験検体導入用の貫通孔が形成されたスペースと前記貫通孔の上流側の面を覆って配置される液体透過性膜とを有する試験検体採取部を有すると共に、判定部の下流に配置される未反応および過剰の試験検体を吸収する吸収部を、吸収シートを液体非透過性のシートで挟持した構成を有し、かつ判定部や試薬部に対して長尺なものとし、さらに、吸収シートに通気および試験検体の流れを促進するためのスリットを形成し、さらに裏面（下流側）から判定部を目視可能に構成することにより、前記目的を達成できることを見出した。

【0016】すなわち、本発明は、液性の試験検体中の分析対象物を測定する測定装置であって、試験検体導入用の貫通孔が形成されたスペース、および前記貫通孔の上流側を覆って配置される液体透過性膜を有する試験検体採取部と、前記試験検体採取部の下流に前記貫通孔に対面して配置される、前記試験検体との接触により溶解遊離する可溶性試薬を多孔質材に保持してなる試薬部と、前記試薬部の下流に配置される、前記分析対象物あるいは可溶性試薬が結合できる親和性物質を多孔質材に固定してなる反応域を、少なくとも1つ有する判定部と、前記判定部の下流に配置される、液体非透過性材料からなる長尺な上流シートおよび下流シート、液体吸収性材料からなり前記両シートに挟持される長尺な吸収シートを有し、端部近傍が前記判定部に接触する吸収部とを有し、さらに、前記吸収部において、吸収シートには、前記判定部の下流に対応する貫通孔、この貫通孔の平面に連続してあるいは近接して一方向に延在するスリットが形成され、上流シートには、前記吸収シートの上流側に対応した貫通孔が形成され、前記下流シートは、少なくとも前記吸収シートの上流側に対応する部分が透明であることを特徴とする簡易測定装置を提供する。

【0017】また、前記本発明の簡易測定装置において、前記吸収シートの上流側に前記貫通孔が形成され、前記貫通孔の平面に連続してあるいは近接して一方向に延在するスリットが形成され、上流シートには、前記吸収シートの上流側に対応した貫通孔が形成され、前記下流シートは、少なくとも前記吸収シートの上流側に対応する部分が透明であることを特徴とする簡易測定装置を提供する。

【0018】さらに、前記本発明の簡易測定装置において、前記判定部が、互いに異なる親和性物質を保持してなる複数個の反応域を有してもよく、前記判定部の多孔質材に固定された親和性物質が抗体あるいは抗原であるのが好ましく、前記試薬部の多孔質材に保持された可溶性試薬が抗体あるいは抗原であり、かつこの抗体あるいは抗原が検出を可能にするために標識物質により標識されているのが好ましく、この標識物質が、コロイド状金属、コロイド状非金属、染料およびラテックス粒子から

8

なる群より選択されるのが好ましく、前記判定部および/または試薬部の多孔質材が、セルロース、セルロース誘導体、ニトロセルロース、多孔性合成ポリマー、グラスファイバーフィルタ、不織布および布からなる群より選択されるのが好ましく、前記吸収部の吸収シートを形成する液体吸収性材料が、セルロース、セルロース誘導体、多孔性の合成ポリマー、グラスファイバーフィルタ、不織布、粒子吸収剤および布からなる群より選択されるのが好ましく、前記判定部の多孔質材がニトロセルロースであり、前記試薬部の多孔質材および吸収シートを形成する液体吸収性材料がセルロースであるのが特に好ましい。

【0019】また、本発明の測定方法は、前記本発明の簡易測定装置を用いて、液性の試験検体中の分析対象物を測定する測定方法であって、分析対象物を含有していると思われる試験検体を、前記簡易測定装置の試験検体採取部に滴下する、あるいはかける、あるいは試験検体中に試験検体採取部を浸すことにより、前記スペースの貫通孔内に一定量の試験検体を採取した後、前記試薬部の多孔質材に流入させることにより、前記試薬部の多孔質材に保持された可溶性試薬を溶出させて試験検体と共に試薬部を通過させて前記判定部に流入させ、前記判定部の多孔質材の反応域に固定された親和性物質と可溶性試薬とが直接的あるいは間接的に結合することにより、検出可能な信号が前記反応域に形成されると共に、前記判定部を通過した試験検体は前記吸収部の吸収シートに形成されたスリットによって加速されて迅速に吸収シートに吸収され、前記下流シートの透明部分から前記信号を観察して、液性の試験検体中の分析対象物を測定する測定方法を提供する。

【0020】また、前記本発明の測定方法において、前記試験検体が体液または生体成分を希釈あるいは抽出希釈した溶液であるのが好ましい。

【0021】以下、本発明の簡易測定装置、およびこの測定装置を用いた測定方法について、詳細に説明する。

【0022】本発明における測定は、分析対象物の特異結合反応を利用するものであって、分析対象物に対して親和性を有する物質すなわち分析対象物と特異結合反応する親和性物質と、分析対象物あるいは前記親和性物質に対する特異結合物質であって標識化されてなる物質である可溶性試薬を用いた測定である。本発明の装置は、多孔質材に親和性物質を固定してなる反応域を有する判定部と、多孔質材に可溶性試薬を溶出可能に保持してなる試薬部とを有し、後に詳述する試験検体採取部（以下、採取部とする）に、分析対象物の含有が予想される液性の試験検体を採取し、試験検体を試薬部に流入させて試験検体で可溶性試薬を溶出して試験検体と共に判定部に流入させ、判定部において、分析対象物、可溶性試薬および親和性物質の特異結合反応によって信号（シグナル）を生成させて、分析対象物を測定する。この測定

9

方法に関しては、本出願人による特開平6-273419号公報に詳述されている。なお、判定部を通過した試験検体は吸収部に吸収されるが、本発明においては、この吸収部を長尺にし、かつ試験検体を吸収する吸収シートに試験検体の流れおよび試験検体の流れに対する通気を促進するスリットが形成されているため、吸収部において試験検体を迅速に吸収して試験検体の液流を促進することができ、これにより、極めて迅速な簡易測定を実施することができる。この点については、後に詳述する。

【0023】各種の特異結合反応を利用した測定においては、種々の分析対象物の測定結果は、その生理的濃度との比較から判断がなされている。

【0024】本発明の簡易測定装置において測定される分析対象物としては、具体的には、抗原あるいは抗体として機能する各種蛋白質やペプチド、核酸、エフェクター分子、レセプター分子、酵素、補酵素、インヒビター、糖鎖や脂質あるいはこれを有する化合物、レクチンおよび他の生体物質、薬物、薬物代謝産物などであり、さらに具体的にはヒト絨毛性腺刺激ホルモン(hCG)、黄体形成ホルモン(LH)、アルファフェトプロテイン(AFP)、癌胎児性抗原(CEA)、ヒト胎盤ラクタゲン(hPL)、ベータ2ミクログロブリン($\beta 2m$)、フェリチン、HBs抗原、エストロゲン、HBs抗体、HCV抗体、HIV抗体、風疹抗体、IgE抗体等が例示される。

【0025】また、試験検体とは、このような分析対象物が含まれることが予想される体液や生体成分、さらにはこれらを希釈あるいは抽出希釈した溶液を意味する。具体的には、血液、血漿、血清、尿、唾液、リンパ液、腔分泌液、乳汁、乳頭分泌液、精液、囊胞内液、よん便抽出液、組織抽出液等や、これらを水、生理食塩液等で希釈、抽出希釈した溶液が、主なものとして挙げられる。

【0026】親和性物質とは、前述のように、分析対象物と特異結合反応する物質(特異結合物質)、あるいは分析対象物に特異結合物質を介して結合する物質である。このような親和性物質は、抗原あるいは抗体として機能する各種蛋白質やペプチド、核酸、レクチン、糖鎖あるいはこれを有する化合物、ビオチン、アビジン、酵素、酵素基質、酵素インヒビター、レセプター、リガンド、薬物、薬物代謝産物、分析対象物の誘導体などであり、さらに具体的には、ヒト絨毛性腺刺激ホルモン(hCG)、黄体形成ホルモン(LH)、アルファフェトプロテイン(AFP)、癌胎児性抗原(CEA)、ヒト胎盤ラクタゲン(hPL)、ベータ2ミクログロブリン($\beta 2m$)、フェリチン、HBs抗原、エストロゲン等およびこれらに対する抗体が例示される。本発明においては、抗体、抗原、核酸、アビジン、ビオチンが好ましく利用され、抗体あるいは抗原が特に好ましい。

(6)

特開平8-285849

10

【0027】可溶性試薬とは、親和性物質と特異結合反応する物質や分析対象物と特異結合反応する物質、あるいは分析対象物に特異結合物質を介して結合する物質を、標識化した物質である。特異結合物質としては、抗原あるいは抗体として機能する各種蛋白質やペプチド、核酸、レクチン、糖鎖あるいはこれを有する化合物、ビオチン、アビジン、酵素、酵素基質、酵素インヒビター、レセプター、リガンド、薬物、薬物代謝産物、分析対象物の誘導体等が例示され、さらに具体的にはヒト絨毛性腺刺激ホルモン(hCG)、黄体形成ホルモン(LH)、アルファフェトプロテイン(AFP)、癌胎児性抗原(CEA)、ヒト胎盤ラクタゲン(hPL)、ベータ2ミクログロブリン($\beta 2m$)、フェリチン、HBs抗原、エストロゲン等およびこれらに対する抗体が例示される。本発明において、可溶性試薬として利用される特異的結合物質は、抗体、抗原、核酸、アビジン、ビオチンが好ましく、抗体あるいは抗原が特に好ましい。

【0028】本発明に用いる可溶性試薬は、このような特異結合物質と、硬水結合などの物理的吸着または共有結合などの化学的結合によって標識物質とを結合することにより、標識されてなるものである。本発明に使用される標識物質は、酵素または基質、蛍光化合物、放射性標識物、化学発光化合物、コロイド状金属、コロイド状非金属、染料、ラテックス粒子、色素原、触媒、リボソーム、微生物等が例示され、中でも、酵素、蛍光化合物、コロイド状金属、コロイド状非金属、染料、ラテックス粒子等が好ましく利用される。特に好ましい標識物質は、コロイド状金属、コロイド状非金属、染料、ラテックス粒子であり、染料は中でも好ましい。

【0029】可溶性試薬において、特異結合物質に標識される標識物質の量は、使用される可溶性試薬と標識物質の種類によって異なるが、例えば、特異結合物質として抗hCG抗体を用い、標識物質に分散染料を使用した場合、抗体溶液に分散染料溶液を添加した混合液中の最終濃度で、0.5mg/mlの抗体に対して、0.3~30mg/mlの分散染料を用いることが好ましい。さらに、この場合の可溶性試薬の調製は、例えば、分散染料と抗体とを56℃で30分間インキュベートし、さらに、20分間氷冷後、22000×gで20分間遠心分離し、得られた沈殿にアルブミン・サッカロース・リン酸緩衝生理食塩液(PBS)を添加して懸濁し分散染料標識抗体を得ることができる。

【0030】このような分析対象物、親和性物質および可溶性試薬の特異結合反応を利用する本発明においては、特異結合反応としてはサンドイッチ型および競合型の反応が利用可能である。サンドイッチ型とは、分析対象物と判定部の多孔質材に固定された親和性物質と試薬部の多孔質材に保持されていた可溶性試薬とが結合する形であり、分析対象物の濃度に比例してシグナルの強度

(7)

特開平8-285849

11

12

が上昇する。他方、競合型とは、判定部の多孔質材に固定された親和性物質との結合を、分析対象物と試薬部の多孔質材に保持されていた可溶性試薬との間で競合させる形であり、分析対象物の濃度に比例してシグナルの強度が減少する。各方法において得られたシグナル強度を標準物質のシグナル強度と比較することにより、分析対象物の存在または量を知ることできる。

【0031】本発明において利用される親和性物質および可溶性試薬としては、例えば、分析対象物がhCGである場合には、親和性物質としては抗hCG抗体、可溶性試薬としては染料標識抗hCG抗体が；分析対象物がAFPである場合には、親和性物質としては抗AFP抗体、可溶性試薬としては染料標識抗AFP抗体が；分析対象物がCEAである場合には、親和性物質としては抗CEA抗体、可溶性試薬としては染料標識抗CEA抗体が；分析対象物がエストロゲンである場合には、親和性物質としては抗エストロゲン抗体、可溶性試薬としては染料標識エストロゲン誘導体が；分析対象物が抗HIV抗体である場合には、親和性物質としてはHIV抗原ペプチド、可溶性試薬としては染料標識抗ヒトイムノグロブリン抗体が；それぞれ例示される。

【0032】以下、本発明の簡易測定装置およびこの簡易測定装置を用いる本発明の測定方法について、添付の図面に示される好適例を参照して、より詳細に説明する。なお、本発明の簡易測定装置は、以下に説明する例に限定されないのはもちろんである。

【0033】図1に本発明の簡易測定装置の一例の分解斜視図が、図2に同概略断面図が、それぞれ示される。なお、以下の説明においては、図中上方を上、下方を下と称する。図1および図2に示されるように、本発明の簡易測定装置10は、基本的に、図中上から（試験検体）採取部12と、試薬部14と、判定部16と、長尺な吸収部18とを有するものである。このような簡易測定装置10において、試験検体は採取部12に添加され、試薬部14を下方に通過して判定部16に流入してこれを下方に通過し、最後に吸収部18で吸収される。また、測定結果を示すシグナルは判定部16に形成され、下面からシグナルを検出することにより、測定結果を得る。

【0034】図示例の簡易測定装置10において、採取部12は、スペーサ20と、このスペーサ20の上面に配置される液体透過性の膜22と、スペーサ20の下に配置されるシール24とから構成される。

【0035】スペーサ20は、試験検体（以下、検体とする）を導入するための貫通孔20aが形成された直方体状の部材で、検体は、膜22を通過して貫通孔20aに採取される。ここで、本発明の簡易測定装置10においては、検体の添加は、基本的に、採取部12に検体をかける、採取部12を検体に浸す、採取部12に検体を滴下する等によって行われる。従って、本発明において

は、採取する検体の量を貫通孔20aの容積によって規定することができ、容易に一定量の検体を採取することが可能であり、より簡易かつ確実な測定が実現できる。すなわち、検体が多孔性反応膜を透過膜として透過する装置である特開平6-273419号公報記載の装置は、試験検体をビベット等の器具あるいは装置で一定量計り取る操作が必要であるのに対し、本発明は採取部12に検体をかけるあるいは浸すだけの操作によっても一定量の検体を計りとることができ、測定操作が非常に簡便である。なお、図示例の装置では、シール24に試薬部14が収納され、貫通孔20a内に挿入されて配置される。従って、貫通孔20aの容積は、この試薬部14の体積等を加味して決定する必要がある。

【0036】図示例の簡易測定装置10においては、好ましい態様として、スペーサ20には、その側面と貫通孔20aとを連通してエア抜き20bが形成される。このエア抜き20bを有することにより、貫通孔20aへの一定量の検体の採取をよりスムーズかつ確実に行うことができ、より簡易かつ確実な測定が実現できる。

【0037】スペーサ20の外観形状には特に限定はなく、図示例の直方体以外にも、円柱（楕円柱）状、六角柱等の多角柱状等や図4に示す形状のように、任意性、生産性、使い勝手等を加味して適宜決定すればよい。但し、スペーサ20には、貫通孔20a（さらにはエア抜き20b）を形成しても必要な強度を確保でき、かつ十分な容積の貫通孔20aを形成できる厚さとサイズが必要である。従って、スペーサ20は0.5〜5mm程度の厚さ（上下方向）を有するのが好ましい。また、貫通孔20aも図示例の円筒状に限定はされず、各種の形状が利用可能であるが、生産性、検体の流れの均一性等の点で円筒状が好ましい。また、そのサイズは測定に必要な検体の量に応じて適宜決定すればよいが、前記スペーサ20の厚さを考慮すると、円筒であれば、円の径は3〜15mm程度である。

【0038】スペーサ20の形成材料には特に限定はないが、貫通孔20aに採取された検体を漏らすことなく試薬部14に流入させる必要がある。従って、測定が終了するまでは十分な液体非透過性を確保している必要がある。各種の液体非透過性材料や液体低透過性材料が好ましく利用される。具体的には、発泡ポリエチレン、合成ゴム、塩化ビニルやアクリル等の各種のプラスチック、発泡スチロール等から選択されるのが好ましく、発泡ポリエチレンが特に好ましい。

【0039】スペーサ20の上面には、液体透過性の膜22が貼着され、貫通孔20aの上面を覆う。この膜22は、検体に含まれる浮遊物や沈殿物等の異物、さらに好ましくは、組織片や細胞塊等をも除去する、夾雑物の除去フィルタとしても作用するものである。このような作用を有する膜22は、検体の透過速度が速いこと、必要なレベルで夾雑物を除去できる程度の透過性能を有す

(8)

特開平8-285849

13

こと、一定量の検体を保持するのに必要な強度を有していること等を満たす各種の材料で形成されればよい。具体的には、レーヨン、セルロース、セルロース誘導体等からなる織布、不織布、メッシュ、メンブラン等が例示される。スペーサ20への膜22の貼着方法には特に限定はなく、両面テープを使用する方法、接着剤による方法等、スペーサ20と膜22の形成材料に応じた公知の方法がすべて利用可能である。また、貼着以外にも固定部材を用いてスペーサ20の上面に膜22を固定して貫通孔20aを覆ってもよい。

【0040】図示例の簡易測定装置10においては、好ましい態様として、採取部12は試薬部14を保持するためのシール24を有する。図示例において、シール24はスペーサ20の底面と同様の底面形状を有し、かつ中央部分に貫通孔20aとほぼ同じ形状で中空の凸部24aを有する液体非透過性の部材である。また、凸部24aの中央には、検体が通過するための孔24bが形成されている。シール24は、凸部24aを貫通孔20aに下方から挿入してスペーサ20に固定され、この凸部24aには試薬部14が挿入される。このシール24を有することにより、試薬部14を所定の位置に保持して貫通孔20aと連通し、採取された検体を効率よく試薬部14の中心部分に流入して、面方向に均一な液流を実現することができる。

【0041】シール24の形成材料としては、各種の液体非透過性の材料がすべて利用可能であり、各種ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、塩化ビニル、ナイロン等から選択されるのが好ましく、ポリエステルが、特に好ましい。

【0042】なお、本発明はこのようなシール24を有するものに限定はされず、スペーサ20の貫通孔20aに段等の保持部を設けて、ここで試薬部14を保持、固定してもよく、貫通孔20aの底面を覆うようにしてスペーサ20に固定してもよく、あるいは判定部16に固定して試薬部14を保持してもよい。

【0043】採取部12の下方には試薬部14が配置される。試薬部14は、多孔質材に前述の可溶性試薬を保持してなるものであり、図示例においては、円盤状の多孔質材を用いて構成され、前述のように、シール24の凸部24aに収納されて保持され、下方から貫通孔20a内に挿入された状態で配置される。

【0044】このような試薬部14は、検体の流入によって多孔質材が保持している可溶性試薬を溶出して検体に供給すると共に、膜22によって除去できなかった異物や不純物をさらに除去し、夾雑物が判定部16に流入することを防止する。そのため、夾雑物による判定部16への影響を防止して、シグナルを鮮明にすることができ、より正確な測定を行うことができる。試薬部14に利用可能な多孔質材には特に限定はなく、セルロース、セルロース誘導体、多孔性合成ポリマー等を原料とする

14

織布、不織布やメンブラン、グラスファイバーフィルタ、各種の濾紙等が好適に例示されるが、セルロース、セルロース誘導体、多孔性合成ポリマーを利用したものが好ましく利用され、セルロースを利用したものが特に好ましい。ここで、前述のように、試薬部14は検体の濾過を行うと共に、検体の流入により保持した可溶性試薬を速やかに溶解させる機能を有する必要がある。分析対象物や可溶性試薬との適合性を加味して、多孔質材の材料、サイズ等を選択することが好ましい。なお、試薬部14の形状は、図示例の円盤状に限定はされないが、検体液流の均一性等の点で、円盤状であるのが好ましい。

【0045】多孔質材に、可溶性材料を検体の流入によって溶出可能に保持させる方法としては、多孔質材を可溶性試薬を含有する溶液に含浸した後、乾燥する方法が例示される。ここで、乾燥は、凍結乾燥によって行うのが、保持する可溶性試薬を速やかにかつ均一に分布させることができるので特に好ましい。また、多孔質材に可溶性試薬を保持させて試薬部14を作製する際に、安定性を高めるために塩や糖、タンパク質などを加えて凍結乾燥を行うことが好ましく、検体の流入による可溶性試薬の溶解性を高めるために界面活性剤を分散剤として添加することができる。

【0046】試薬部14の下には、判定部16が配置される。判定部16は、多孔質材に前述の親和性物質を固定してなるものであり、好ましくは、多孔質材の膜（多孔質膜）に親和性物質を固定した反応域を有する、多孔性反応膜である。本発明の簡易測定装置10においては、この判定部16に検体と可溶性試薬との混合物が流入することにより、前述のサンドイッチ型あるいは混合型の特異結合反応が起こり、親和性物質が固定された反応域にシグナルが生成する。なお、このシグナルは、変色、着色、発光等、前述の可溶性試薬に標識された標識物質に応じたシグナルである。

【0047】多孔質材としては、セルロース、セルロース誘導体、ニトロセルロース、ナイロンなどの多孔性合成ポリマー等を原料とする織布、不織布やメンブラン、グラスファイバーフィルタ、各種の濾紙等が好適に例示されるが、セルロース、セルロース誘導体、多孔性合成ポリマーを用いたものが好ましく、ニトロセルロースを用いたものが特に好ましい。必要なことは、これらの多孔質材が表面から裏面に連通する孔を有していることであり、未反応の可溶性試薬がその連通する孔を通過するための十分な孔径を有していることである。通常の場合、その孔径は1~50μmが好ましく特に3~10μmが好ましい。

【0048】親和性物質は、例えば、多孔質膜に親和性物質を塗布後、加熱するなどの方法によって、疎水結合などの物理的吸着または共有結合などの化学結合により結合され、多孔質材に固定される。固定方法は、通常の

(9)

特開平8-285849

15

親和性物質の固定化の方法でよく、すなわち、前述の特異結合物質を多孔質材等の保持材に固定する公知の方法がすべて利用可能であり、例えば、多孔質材がニトロセルロースである場合、親和性物質を含有する溶液を必要量塗布し37℃程度で乾燥後、アルブミンなどで未結合部分をブロックすることにより実施できる。また、あらかじめ、ニトロセルロース膜にアルブミンのコーティングを施したのち、親和性物質を含有する溶液を必要量塗布し37℃程度で乾燥することにより実施できる。

【0049】多孔質材への親和性物質の固定量は、分析対象物の種類、使用する親和性物質の種類等によって異なるが、10~200 μ g/cm²程度が好ましい。また、多孔質材上に固定させる親和性物質の平面上の形状(すなわち、反応域=シグナルの形状)は、十字、平行な線、丸型、2重丸型、星型、三角型、簡単なイラストなど識別判断に容易な形状とすることが好ましい。

【0050】ここで、シグナルが目視によって確認可能な場合には、目視で測定結果を出せばよい。また、反応域のシグナルの形状は前述のとおりであるが、シグナルの一部に一定濃度の標準物質を結合させ、分析対象物のシグナル強度を標準物質のシグナル強度と比較することによって半定量が可能である。あるいは、一定量の標準物質を塗布してもよい。さらに、適当な光学機器を用いて反応部のシグナルのシグナル強度を測定すれば定量することも可能である。例えば、濃度を変えた分析対象物を標準物質として多孔性反応膜の反応部にドットとして結合させ、同一反応膜上に分析対象物に対する抗体を検体測定用として同一径のドットで結合させれば、シグナルの強度を比較することにより半定量または簡易定量することができる。

【0051】多孔質材に親和性物質を固定した反応域は、複数であってもよい。上記構成を有する本発明の測定装置は、可溶性試薬が混合された検体を均一な状態で判定部16の反応域に接触させることができるので、反応域における各部分のシグナル強度を均一とすることが可能であり、複数の反応域で、同条件の反応を生じさせることができる。そのため、分析対象物測定用のシグナル以外に測定のコントロールとなる複数のシグナルを反応域上に設置し、あるいは濃度の異なる複数の反応域を形成してシグナル強度の比較を行い半定量ひいては定量が可能であり、また、異なる親和性物質を固定してなる複数の反応域を形成することにより、異なる複数種の測定を同時に行える構成としてもよい。さらに、反応域上のシグナル強度が均一なために、前述のように、反応域(シグナル)のデザインを自由に選択できるという利点も有する。

【0052】判定部16の下方には、吸収部18が配置される。吸収部18は、基本的に、液体吸収性材料からなる長尺な吸収シート26を、液体非透過性の上面シート28および下面シート30で挟持してなるものであ

16

り、長手方向の一方の端部近傍に判定部16等の積層体が載置される。なお、本発明において、吸収シート26等における長尺とは、採取部12から判定部16に至る検体の流れの上下方向に対して、横方向の一方向に延在することを意味する。

【0053】図示例においては、吸収シート26は略長方形、上面シート28および下面シート30は吸収シート26とはほぼ同サイズの長方形で、吸収シート26を全面的に挟持する。さらに、好ましい態様として、上面シート28の上面は、不透明な上面カラーシート32で覆われ、他方、下面シート30の下面も不透明な下面カラーシート34で覆われ、簡易測定装置10の意匠性を高めている。

【0054】吸収シート26は、採取部12に採取され、試薬部14および判定部16を通過した検体(可溶性試薬との混合物)を吸収するものである。すなわち、判定部16を通過した検体の流れは、この吸収部18で上下方向から横方向(図示例においては、大きな流れは右方向)に変更される。本発明の簡易測定装置10においては、判定部16を通過した検体を、この吸収シート26に検体を浸透させて吸収することにより、検体が外部に流出するのを防止すると共に、採取部12から判定部16を通過して吸収シート26に至る検体の液流を加速して、測定の短時間化を計っている。

【0055】前述のように、判定部16等は吸収部18の一方の端部近傍に載置される。そのため、吸収シート26には、判定部16の反応域に対応する位置に観察用貫通孔36が形成される。従来の検体を多孔性反応膜(判定部16)を通過させる装置では、吸収部材は多孔性反応膜の下部に直接設置するのが通常であるが、この構造では反応域が吸収部材等で隠れてしまうので、反応結果としてのシグナルを測定装置の裏面から直接観察することができない。これに対し、吸収シート26に、このような観察用貫通孔36を有することにより、判定部16(反応域)を簡易測定装置10の下面側より直接観察することができ、従来の装置のように、装置の一部を取り外す、分解する等の操作を行わなくても、シグナルを確認して測定結果を得ることができ、また、測定中に検体が手等に触れることも防止できる。

【0056】しかも、この観察用貫通孔36(および上面シート28に形成される連通用貫通孔28a)を有することにより、判定部16の反応域の下方には、下面シート30を下面とする空間を形成することができる。この空間を有することにより、検体は一旦この空間に貯留されてから吸収シート26に吸収される結果となり、検体中の分析対象物と可溶性試薬と親和性物質とが必要な時間接触して、十分に反応を進行させてシグナルを発することができ、より正確な測定結果を得ることができる。

【0057】本発明の簡易測定装置10においては、吸

(10)

特開平8-285849

17

収シート26には、この観察用貫通孔36に連結あるいは近接して、吸収シート26を上下方向に貫通するスリット38が吸収シート26の長手方向に延在して形成される。図示例においては、スリット38は観察用貫通孔36に連結して形成され、また、その末端(観察用貫通孔36の逆側端)には、上面シート28を経てスリット38と大気中を連通するエア抜き用の貫通孔40を形成してもよい。本発明の簡易測定装置10においては、吸収部18(吸収シート26)を長尺にし、さらに、このようなスリット38、あるいはさらにエア抜き手段を有することにより、検体の流れに対するエア抜き、吸収シート26における横方向への検体液流の促進および吸収シート26への検体の吸収の促進を計り、採取部12から判定部16を通過して吸収シート26に至る検体の液流を加速して、測定のための短時間化を実現している。前述の特開平6-273419号公報に開示される装置によれば、クロマトグラフィの原理を用いる特開平3-176659号や特表平3-504166号の各公報に開示される装置より測定時間が短縮されたが、吸収材に液体吸収速度を加速するための工夫がなされていないため、測定時間の短縮に限界がある。本発明の簡易測定装置10は、判定部16下部の空隙とスリット38を有することにより、液体吸収速度が加速するように工夫してあり、測定時間がいっそう短縮される。

【0058】観察用貫通孔36の形状には特に限定はないが、製造上および反応液の流れの点で円形が好ましい。また、そのサイズは、大きさは判定部16の反応域を観察するのに十分な大きさであり、かつ判定部16より小さいことが好ましく、具体的には円の径が2~12mmが好ましい。さらに、スリット38のサイズにも特に限定はなく、吸収シート26のサイズ等に応じて適宜決定すればよい。なお、本発明者らの検討によれば、スリット38の長さは、吸収シート26の長手方向の長さ(以下、長さとする)等に応じて通常5~100mm程度が好ましく、スリット38の幅は吸収シート26の短手方向の長さ(以下、幅とする)にもよるが、測定時間等を加味すると1~3mmが好ましい。なお、スリット38は、吸収シート26の長手方向と同方向に延在するものに限定はされず、吸収シート26の長手方向に対して斜め方向に延在してもよく、必要に応じて、屈折や屈曲を有してもよい。

【0059】また、エア抜き用の貫通孔40も、観察用貫通孔36と同様、直径1~12mm程度の円形とすればよい。なお、本発明においては、貫通孔40(および、これに対応して上面シート28に形成される貫通孔28b等)は必須の構成要件ではなく、たとえば、スリット38をより長尺にして吸収シート26を突き抜けるように形成して、吸収部18の短手方向の端面から大気へ開放する構成としてもよい。あるいは、図3(a)に示されるように、貫通孔40等を形成せず、大気へ開放しな

18

い構成でもよい。なお、この場合は、スリット38の長さは、1mm以上とするのが好ましく、2mm以上とするのがより好ましい。限度は有るものの、スリット38と外部との連通は、大きい方が測定時間が短縮できる傾向にあるが、スリット38と外部とが直接連通していなくても、後の実施例に示すように、十分に迅速な測定が可能である。

【0060】さらに、本発明においては、スリット38は観察用貫通孔36に連結して形成されるものに限定はされず、図3(b)に示されるように、スリット38を観察用貫通孔36に近接して形成してもよい。なお、この際におけるスリット38と観察用貫通孔36との距離は、3mm以下、特に2mm以下とするのがより好ましい。

【0061】吸収シート26のサイズにも特に限定はなく、前述の採取部12に採取される検体の量や吸収シート26の形成材料等に応じて、十分に検体を吸収できるサイズとすればよい。なお、吸収シート26の厚さは、検体の吸収力、および判定部16の反応域下方に形成される空間の容積に大きく影響を与えるため、適度な厚みが必要であり、0.05~1.5mmが好ましく、特に0.1~1.2mmが好ましい。また、本発明者らの検討によれば、検体を吸収シート26に良好に吸収させて迅速な測定を実現するためには、スリット38から吸収シート26の幅方向の端部までの距離(すなわち、スリット38形成部分のスリット38からの吸収シート26の幅)を1mm以上、好ましくは2mm以上とするのがよい。従って、この点を加味して、吸収シート26およびスリット38の幅を決定するのが好ましい。

【0062】吸収シート26の材料には特に限定はなく、各種の液体吸収材が利用可能であるが、例えば、セルロース、セルロース誘導体、多孔性合成ポリマー、各種の合成繊維等の各種の材料からなる織布、不織布、メンブランや、メタクリル酸メチル酢酸ビニル共重合系等の粒子吸収剤をシート状に加工した材料等が挙げられる。中でも、セルロース、セルロース誘導体、多孔性合成ポリマーを利用した物が好ましく、セルロースを利用した物が特に好ましい。また、吸収シート26の材質を選択することにより、検体の吸収速度を調節することが可能である。例えば、吸収速度を早くすれば、より迅速な測定が可能であり、逆に、吸収速度を遅くすることにより判定部16の反応域における親和性物質と分析対象物等との接触時間を長くすることができ、その結果として測定感度を変化させることが可能である。

【0063】本発明の簡易測定装置10において、吸収部18はこのような液体吸収性材料からなる吸収シート26を、液体非透過性の上面シート28および下面シート30で挟持してなる構成を有する。図示例においては、上面シート28に塗布された接着材、および吸収シート26の下に配置される両面テープ42によって、吸収シート26と、上面シート28および下面シート30

(11)

特開平8-285849

19

20

とを接着している。

【0064】吸収シート26の上方に配置される上面シート28には、吸収シート26に検体を流入させる前述の吸収シート26の観察用貫通孔36に対応する連通貫通孔28aと、同エア抜き用の貫通孔40に対応する貫通孔28bが形成される。このような上面シート28を有することにより、未反応および過剰の検体が、判定部16の反応域、ならびにその下方に形成される空間部分を経ないで吸収シート26に吸収されることを防止することができる。一方、下面シート30は、観察用貫通孔36（前記空間部分）に至った検体が、下方に流出することを防止する。ここで、本発明の簡易測定装置10においては、判定部16に生成したシグナルを下面シート30から検出するため、下面シート30は、少なくとも吸収シート26の観察用貫通孔36に対応する部分は透明である。また、吸収シート26を上面シート28および下面シート30で、吸収シート26を全体的に挟持する構成とすることにより、検体が手等に触れることも防止でき、衛生上も好ましい。

【0065】このような上面シート28および下面シート30の材料としては、公知の液体非透過性の材料がすべて利用可能であり、具体的には、ポリエチレン、ポリエステル、ポリプロピレン、塩化ビニル、アルミフィルム、接着剤を染み込ませた不織布等が挙げられる。また、このシートは複数の素材を重ね合わせて形成してもよい。さらに、吸収シート26と、上面シート28および下面シート30との接着方法にも特に限定はなく、両面テープや接着材を利用する公知の方法がすべて利用可能である。なお、両面テープを利用する場合には、図示例のように吸収シート26の観察用貫通孔36、スリット38および貫通孔40に対応して、両面テープを繰り抜くのが好ましい。なお、本発明でシグナルを観察する場合、目視の他、光学機器で測定し定量化することが可能であるため、下面シート30は、光透過性等の点で良好な光学特性を有する方が好ましい。本発明に使用される上面シート28および下面シート30は、例えば塩化ビニルなど光透過性が高く、また表面が平滑で液体の濡れ性（または撥水性）が均一な材料が好ましい。

【0066】ところで、図示例の簡易測定装置10においては、吸収シート26の観察用貫通孔36側（検体流れ方向の上流側）の半分強は、上面シート28等と比して幅が狭くなっている。すなわち、この部分は上面シート28と下面シート30とが直接接着されている。このような構成とすることにより、吸収部18端面からの検体の外部への流出（液漏れ）、および採取部12に検体をかける、採取部12を検体に浸す等によって検体を採取する際に、吸収部18端面からの検体の侵入（液侵入）を好適に防止することができ、より好ましい。ここで、吸収シート26の幅を全体的に上面シート28等よりも狭くしても良いが、通常、本発明の簡易測定装置1

0の吸収部18は、吸収部18の各部材が幅方向に多数連続して形成されたシートを各部材ごとに形成し、このシートを図に示されるような所定の順番で積層、接着した後に、シートを切断して個々の簡易測定装置10の吸収部18とされる。そのため、吸収シート26の幅を全体的に狭くしてしまうと、吸収部18ひいては簡易測定装置10の生産性が大幅に低下してしまうので、図示例のように、吸収シート26の下流側のある程度の領域は、上面シート28等と同様の幅を有するように構成するのが好ましい。なお、吸収シート26の流れ方向の上流側において幅を狭くする領域は、採取される検体の量や、吸収シート26の吸液能力、生産性等に応じて適宜決定すればよい。

【0067】また、上面シート28および下面シート30は、吸収シート26よりも若干長めにして、観察用貫通孔36側（上流側）の端部は、上面シート28と下面シート30とが直接接着するように構成することにより、より好適に検体の液漏れおよび液侵入を防止できる。

【0068】図示例の簡易測定装置10においては、好ましい態様として、測定終了を知らせるためのサインを発するように構成される。このサインは、例えば、吸収シート26の適当な位置に色素44を添加しておき、また、吸収部18の適当な位置（検体の流れと、前述の特異結合反応の速度に応じて決定される）に、この色素を目視する終了サイン観察用の窓を形成することにより実現することができる。このような構成とすることにより、検体が判定部16を通過した後に吸収シート26に吸収され、さらに検体が吸収シートをスリット38の長手方向に浸透する途中で色素44を溶解して着色し、つぎに着色した検体が終了サイン観察用の窓に到達することにより終了サインが示される。また、このようなサインの発生は、化学的な反応を伴う着色や変色を利用してよい。

【0069】図示例の簡易測定装置10においては、ユーザから吸収シート26や両面テープ42が目視できることを防止し、また、装置の意匠性を向上するため、好ましい態様として、上面シート28の上面は、不透明で任意の色や模様を有する上面カラーシート32で覆われ、他方、下面シート30の下面も同様の下面カラーシート34で覆われている。上面カラーシート32には、吸収シート26のエア抜き用の貫通孔40に対応する貫通孔32aが、下面カラーシート34には吸収シート26の観察用貫通孔36に対応する貫通孔34aが、さらに、両シートに終了サイン観察用の窓32bおよび34bが、それぞれ形成される。この上面カラーシート32および下面カラーシート34は、接着材や両面テープ等、公知の方法で上面シート28および下面シート30に接着される。

【0070】なお、このような上面カラーシート32お

(12)

特開平8-285849

21

よび下面カラーシート34を有さず、上面シート28や下面シート30を着色する等によって、同様の作用を持たせてもよい。

【0071】このような本発明の簡易測定装置10の吸収部18は、少なくともその長手方向に、自己形状が保持可能な程度に可撓性を有するように構成されるのが好ましい。このような構成とすることにより、検体の採取の操作等が容易で、かつ取り扱い性等の点でも好ましい。

【0072】また、図1の吸収部18は長方形であったが、本発明はこれに限定されず、楕円形、菱形等、長尺であれば図4に示す形状も含め各種の形状が利用可能である。

【0073】このような本発明の簡易測定装置10は、基本的に、前述のようにして吸収部18を作製した後、吸収部18上面の所定の位置、すなわち吸収シート26の観察用貫通孔36と反応域とが一致するように判定部16を積層・接合し、さらに、判定部16の上部に、判定部16（反応域）と検体採取用の貫通孔20aとが一致するように、シール24の凸部24aに試薬部14を収納した採取部12を積層して、吸収部18上面に接合することにより、作製される。あるいは、判定部16を固定した後、その上の所定の位置に試薬部14を載置し、凸部24aに試薬部14を収納するように採取部12を載置して吸収部18上面に接合することにより、作製される。従って、本発明の装置は、特表平3-504166号、特開平6-273419号等の各公報に開示される装置では必須のケースを必要としないため、可撓性に富み、検体採取の操作等が容易で、しかも生産性も高く構成も簡易で安価に市場に提供できる。

【0074】このような本発明の簡易測定装置10を用いた測定、すなわち、本発明の測定方法は、基本的に下記のように行われる。まず、採取部12に検体をかける、採取部12を検体に浸す、採取部12の貫通孔20aに検体を滴下する等によって検体を採取する。ここで、本発明の装置においては、スぺーサ20の貫通孔20aおよびエア抜き20bの作用により、一定量の検体を、容易かつ迅速に採取することができる。なお、検体に含まれる膜22の細孔よりも大きな異物や不純物は、膜22によって取り除かれる。なお、検体採取後は、採取部12を上方にしておくのが好ましいのはもちろんである。

【0075】採取部12に採取された検体は、試薬部14に流入して、これを下方に通過する際に可溶性試薬を溶出してこれと混合され、さらに判定部16を通過して、判定部16の下方に形成された、吸収シート26の観察用貫通孔36等によって形成される空間に至る。これにより、分析対象物と可溶性試薬と親和性物質とが接触して、前述のサンドイッチ型あるいは競合型の特異結合反応が起こり、親和性物質が固定された反応域にシグ

22

ナルが生成される。ここで、前述の膜22に加え、検体に含まれる異物や不純物は試薬部14の多孔質材によってさらに取り除かれるので、判定部16に生成するシグナルは非常に鮮明で正確なものである。また、前記空間を有することにより、分析対象物、可溶性試薬および親和性試薬は十分な時間、接触することができ、反応が確実に進行する。

【0076】一方、判定部16の下方に形成された空間に流入した検体は、吸収シート26と接触すると、これに含浸して吸収される。ここで、本発明の簡易測定装置10においては、吸収シート26には観察用貫通孔36に連結するスリット38、および貫通孔40が形成されるので、吸収シート26における検体の液流を促進すると共に、検体の液流に対する排気が好適に行われ、検体の吸収シート26への吸収、すなわち、採取部12から判定部16に至る検体の流れが迅速である。従って、判定部16へのシグナル生成が迅速に行われ、従来に比して短時間に測定を終了することが可能である。

【0077】測定が終了した後、簡易測定装置10の下面から下面カラーシート34の貫通孔34aおよび吸収シート26の観察用貫通孔36を介してこのシグナルを確認し、測定結果を得る。

【0078】以上、本発明の簡易測定装置、およびこれを用いる測定方法に関して詳細に説明したが、本発明は上述の例に限定はされず、本発明の要旨を逸脱しない範囲においては、各種の改良および変更を行ってもよいのは、もちろんである。

【0079】

【実施例】以下、具体的に測定例を挙げ本発明の説明を行うが、これによって本発明が限定されるものでない。

【0080】〔実施例1（hCGの測定）〕下記のようにして、図1および図2に示される簡易測定装置10を作製し、hCGの測定を行った。

【0081】（a）（試験検体）採取部12の作製 幅12mm、長さ18mm、厚さ2mmの板状の発泡ポリエチレンのほぼ中心に直径9mmの貫通孔20aを形成し、さらに、幅3mmのエア抜き20bを形成し、図1に示されるようなスぺーサ20を作製した。また、幅12mm、長さ15mmのポリエステル製シートの前記貫通孔20aに対応する部分を押出加工した後、その中心に直径6mmの孔を開けて凸部24aを形成し、シート24とした。さらに、幅12mm、長さ18mmのレーヨン製不織布を用意し、液体透過性の膜22とした。作製したスぺーサ20の上面に接着材を用いて膜22を貼着し、また、スぺーサ20の下方から貫通孔20aに凸部24aを挿入してシート24を積層、接合し、図1および2に示されるような採取部12を作製した。

【0082】（b）抗hCG単クローン性抗体の精製 ポリエチレングリコールを用いた細胞融合法（免疫実験操作法 VII 2211、1978）で得られ、それぞ

(13)

特開平8-285849

23

れhCG上の異なる抗原決定基を認識する2種の単クローン性抗体を産生するハイブリドーマ2株を培養し、得られた各培養上清10L(リットル)から硫酸アンモニウム沈澱法によりそれぞれイムノグロブリンG画分を得、それぞれをプロテインAセファロースカラムを用いたアフィニティークロマトグラフィーで精製し、抗体AおよびBを得た。得られた抗体AおよびBは生理食塩液に対して透析し、抗体Aを250mg、抗体Bを245mg、それぞれ得た。

【0083】(c) 試薬部14の作製

1gの分散染料(日本化薬社製 KAYARON RED VIOLET)を10mL(ミリリットル)の蒸留水に懸濁し、1600×gで10分間遠心分離し、上清をさらに22000×gで10分間遠心分離し、得られた沈澱に10mLの蒸留水を添加し、懸濁させ標識用分散染料とした。この標識用分散染料0.5mLに生理食塩液で希釈調整した0.8mg/mLの前記抗体Aを0.5mL添加して、56℃で30分間インキュベートした。20分間氷冷した後、5mLのグリシン緩衝液を添加して22000×gで20分間遠心分離し、得られた沈澱を5mLのグリシン緩衝液に懸濁した後、再び22000×gで20分間遠心分離を行い洗浄を行った。得られた沈澱に1.25mLの2.5%牛血清アルブミン(以下、BSAという)/10%サッカロース/リン酸緩衝生理食塩液(以下、PBSという)を添加して懸濁させ、分散染料標識抗hCG抗体(以下、染料標識抗体Aという)とした。得られた染料標識抗体Aを、直径8mmの円形に切断した濾紙(安積濾紙社製No. SM-45)に0.03mL分注して含浸させ、凍結乾燥を行い、可溶性試薬を被着させた試薬部14を作製した。

【0084】(d) 判定部16の作製

孔径5μmのニトロセルロースメンブラン(東洋濾紙社製)を0.5%BSAに浸漬し、プレコーティングを行い生理食塩液で洗浄した後、生理食塩液にて希釈調整した4mg/mLの前記抗体Bを塗布し、37℃で乾燥して、判定部16とした。

【0085】(e) 吸収部18の作製

幅12mm、長さ118mm、厚さ0.18mmのセルロース製濾紙(ワットマン社製 NO.1濾紙)製シートに、観察用貫通孔36、スリット38および空気抜き用の貫通孔40を形成し、図1に示されるような吸収シート26を作製した。なお、観察用貫通孔36および貫通孔40の直径は6mm、スリット38は幅1mmで長さ84mm(両孔の内側から内側まで)とし、観察用貫通孔36は吸収シート26の長手方向の端部から4mmの位置に形成した。また、観察用貫通孔36、スリット38および貫通孔40の形成位置は、吸収シート26の幅方向中心である。さらに、図1に示されるように、吸収シート26の観察用貫通孔36側(上流側)の幅方向両側は78mmに渡って

24

*て1mm(両側で合計2mm)幅狭とした。さらに、このような吸収シート26の上流側端部から長さ方向の16mmの位置に、測定終了を知らせるサインを発するための色素として、食用赤色2号を1μL滴下した。このような吸収シート26を、幅12mm、長さ120mm、厚さ0.075mmのポリエステル製の透明シートからなる上面シート28および下面シート30で挟持、接着した。なお、上面シート28には、吸収シート26の観察用貫通孔36および貫通孔40に対応する位置に同径の連通用貫通孔28aおよび貫通孔28bを形成しておいた。また、吸収シート26と上面シート28との接着は接着剤を、吸収シート26と下面シート30との接着は吸収シート26と同様に穿孔した両面テープ42を用い、接着は、吸収シート26の上流側端部から上面シート28および下面シート30が2mm突出するようにして行った。さらに、幅12mm、長さ104mmの白色のポリエステル製で、吸収シート26の空気抜き用の貫通孔40に対応する位置に同径の貫通孔32a、および上流側から5mmの位置に直径3mmの終了サイン観察用の窓32bが形成された上面カラーシート32を、下流側端面を合わせて上面シート28の上面に積層して接着剤で接着し、同様に、幅12mm、長さ120mmの白色のポリエステル製で、吸収シート26の観察用貫通孔36に対応する位置に同径の貫通孔34a、および上流側から21mmの位置に直径3mmの終了サイン観察用の窓34bが形成された下面カラーシート34を、下面シート30の下面に積層して接着剤で接着し、吸収部18とした。

【0086】(f) 簡易測定装置10の作製

前記(e)で作製した吸収部18の上面に、吸収シート26の観察用貫通孔36に合わせて前記(d)で作製した判定部16を積層して、周辺を接着剤接着した。さらに、前記(c)で作製した試薬部14をシール24の凸部24aに挿入した前記(a)で作製した採取部12を、試薬部14が観察用貫通孔36に対応するように積層し、上面シート28に接着して、図1および2に示される、本発明の簡易測定装置10を作製した。

【0087】(g) hCGの測定

hCG標準品(3rd IS 75/537に準拠)を健康人男子の尿で希釈して、1000、500、200、100、50mIU/mLのhCG標準溶液を調製した。各hCG標準溶液に、前記(f)で作製した簡易測定装置10の採取部12を浸漬して約5秒後に取り出し、採取部12を上方にして置き、終了サインが窓32b(34b)に出現した時点で測定を終了し、判定部16(抗体B固定メンブラン)における発色を、測定装置の裏側から肉眼により判定した。呈色が認められたものを陽性(+)、呈色が認められなかったものを陰性(-)として判定した。結果を表1に示す。

【0088】

表 1 (hCG測定結果)

(14)						特開平8-285849
25						26
hCG濃度 mIU/ml	0	50	100	200	500	1000
判 定	-	+	+	+	+	+
終了サイン発生時間(秒)	21	32	22	25	28	25

【0089】【実施例2 (LHの測定)】試薬部14および判定部16を下記のものに変更した以外は、前記実施例1と同様にして図1および図2に示される簡易測定装置10を作製し、LHの測定を行った。

【0090】(a) 抗LH単クローン性抗体の精製
ポリエチレングリコールを用いた細胞融合法(免疫実験操作法 VII 2211、1978)で得られ、それぞれLH上の異なる抗原決定基を認識する2種の単クローン性抗体を産生するハイブリドーマ2株を培養し、得られた各培養上清10Lから前記実施例1と同様の方法で精製し、抗体CおよびDを得た。得られた抗体CおよびDは生理食塩液に対して透析し、抗体Cを205mg、抗体Dを255mg、それぞれ得た。

【0091】(b) 試薬部14の作製
1gの分散染料(日本化薬社製 KAYARON RED VIOLET)を10mLの蒸留水に懸濁し、1000×gで10分間遠心分離し、上清をさらに22000×gで10分間遠心分離し、得られた沈澱に10mLの蒸留水を添加し、懸濁させ標識用分散染料とした。標識用分散染料0.5mLに、生理食塩液で希釈調製した2mg/mLの前記抗体Cを0.5mL添加して、56℃で30分間インキュベートした。20分間氷冷した後、5mLのPBSを添加し22000×gで20分間遠心分離して、得られた沈澱を5mLの蒸留水に懸濁し再び22000×gで20分間遠心分離を行い洗浄を行った。得られた沈澱に1.25mLの7.5%牛血清アルブミン/20%サッカロース/グリシン緩衝液を添加して懸濁させ、分散染料標識抗LH抗体(以下、染料標識抗体Cという)とした。染料標識抗体Cを*

*直径8mmの円形に切断した濾紙(安積濾紙社製No. S M-45)に0.03mLずつ分注して含浸させ、凍結乾燥を行い、試薬部14を作製した。

【0092】(c) 判定部16の作製

孔径5μmのニトロセルロースメンブラン(東洋濾紙社製)を0.5%BSAに浸漬してプレコーティングを行い生理食塩液で洗浄した後、反応域に相当する範囲(8mm角)に直径2mmのドット状に抗体溶液を2箇所塗布して、判定部16を作製した。すなわち、一方は、前記実施例1の(d)と同様の方法で、生理食塩液で希釈調製した2mg/mLの前記抗体Dを塗布し、37℃で乾燥させた。他方は、陽性コントロールとして、LH50mIU/mLの発色に相当する量の抗マウスIgG抗体を同様の方法で塗布し乾燥させた。

【0093】(d) LHの測定

LH標準品(UCB社、Luteinizing Hormone 1st IRP 68/40に準拠)を健康人男子の尿で希釈して、LH標準溶液200、100、50mIU/mLのLH標準溶液を調製した。この溶液に、簡易測定装置10の採取部12を浸漬して約5秒後に取り出し、採取部12を上方にして置き、終了サインが窓34b(32b)に出現した時点で測定を終了し、判定部16(抗体D固定メンブラン)における発色を簡易測定装置10の裏側から肉眼により判定した。判定は全く呈色が認められないか陽性コントロールの呈色より弱いものを陰性(-)、同等もしくは強いものを陽性(+)とした。結果を表2に示す。

【0094】

表 2 (LHの測定)

LH濃度 mIU/ml	0	50	100	200
判 定	-	+	+	+
終了サイン発生時間(秒)	35	23	25	26

【0095】【実施例3 (スリットの有無の効果)】
吸収部18の吸収シート26がスリット38および空気抜き用の貫通孔40を有さない以外は、実施例1と全く同様にして簡易測定装置を作製した。この簡易測定装置、および実施例1で作製した本発明の簡易測定装置1※50

※0を用い、実施例1の(g)と全く同様にして、100mIU/mLのhCG標準溶液を用いてhCGの測定を行った。それぞれの装置に対して、10回の測定を行い、スリットの有無が反応時間(終了サイン出現時間)に影響を及ぼすかについて検討を行った。表3に結果を示すよ

(15)

特開平8-285849

27

28

うに、スリットを設置することにより、反応時間（終了サイン出現時間）が著しく短縮されることが確認され *

*た。

【0096】

表 3 (スリットの有無の効果)

スリットおよび貫通孔の有無	無し	有り
判 定	+	+
終了サイン出現時間(秒)	59.8	28.8
標準偏差	5.5	3.8
変動係数(%)	9.2	13.2
有意差(対スリット無し)		+

*：危険率0.1%で有意差有り(+)とする

【0097】[実施例4 (スリット幅の検討)] 吸収部18の吸収シート26がスリット38および空気抜き用の貫通孔40を有さない以外は、実施例1と全く同様にして簡易測定装置を作製した。また、スリット38の幅を2mm、3mmおよび5mmに変更した以外は、実施例1と全く同様にして簡易測定装置を作製した(本発明品)。これらの簡易測定装置、および実施例1で作製した本発明の簡易測定装置10を用い、実施例1の(g)と全く※

※同様に、1000mIU/mLのhCG標準溶液を用いてhCGの測定を行った。それぞれの装置に対して、5回の測定を行い、スリットの幅が反応時間(終了サイン出現時間)に影響を及ぼすかについて検討を行った。表4に結果を示すように、スリットの幅により反応時間(終了サイン出現時間)はほとんど影響されることはなかった。

【0098】

表 4 (スリット幅の検討)

スリット幅	無し	1mm	2mm	3mm	5mm
判 定	+	+	+	+	+
終了サイン出現時間(秒)	58.0	25.6	30.2	29.6	35.8
標準偏差	4.7	4.5	2.8	4.4	8.7
変動係数(%)	8.1	17.6	9.3	14.9	24.3
有意差(対スリット無し)		+	+	+	+

*：危険率0.1%で有意差有り(+)とする

【0099】[実施例5 (スリット長の検討)] 吸収部18の吸収シート26のスリット38の長さを20mmおよび100mmに変更した以外は、実施例1と全く同様にして簡易測定装置を作製した(本発明品)。これらの簡易測定装置、および実施例1で作製した本発明の簡易測定装置10を用い、実施例1の(g)と全く同様にし

★測定を行った。それぞれの装置に対して、5回の測定を行い、スリットの長さが反応時間(終了サイン出現時間)に影響を及ぼすかについて検討を行った。表5に結果を示すように、スリットの長さにより反応時間(終了サイン出現時間)はほとんど影響されることはなかった。

【0100】

表 5 (スリット長の検討)

スリット長	84mm	20mm	100mm
判 定	+	+	+
終了サイン出現時間(秒)	26.8	29.8	28.0
標準偏差	4.7	9.5	2.9
変動係数(%)	17.5	31.9	10.4

(16)

特開平8-285849

29

有意差(対 84mm)

無し

30

無し

【0101】[実施例6 (スリットの有無の効果)]
 吸収シート26のスリット38の長さが8mm、幅が2mm
 (図3(a)参照)で、空気抜き用の貫通孔40、28
 b等を有さず、大気中に開放しない以外は、実施例1と
 全く同様にして、図4に示されるような簡易測定装置を
 作製した(本発明品)。このような本発明の簡易測定装
 置を用い、実施例1の(g)と全く同様にして、100
 0mIU/mLのhCG標準溶液を用いてhCGの測定を行っ
 た。10回の測定を行い、実施例3で測定したスリット
 38および空気抜き用の貫通孔40を有さない測定装置*

*による測定結果と比較して、空気抜き用の貫通孔40を
 有さない装置において、スリットの有無が反応時間(終
 了サイン出現時間)に影響を及ぼすかについて検討を行
 った。表6に結果を示すように、空気抜き用の貫通孔4
 0を有さない装置においても、スリットを設置すること
 により、実施例3で得られた結果と同様に反応時間(終
 了サイン出現時間)が著しく短縮されることが確認され
 た。

【0102】

表 6 (スリットの有無の効果)

スリットの有無	無し	有り
判 定	+	+
終了サイン出現時間(秒)	59.8	32.4
標準偏差	5.5	6.5
変動係数(%)	9.2	20.1
有意差(対スリット無し)		+

*: 危険率0.1%で有意差有り(+)とする

以上の結果より、本発明の効果は明らかである。

【0103】

【発明の効果】以上、詳細に説明したように、本発明に
 よれば、測定操作において独立した工程としてのB/D
 分離を必要とせず、1ステップの操作で迅速かつ簡便な
 測定が可能であり、しかも測定精度も高く安価であり、
 使い捨て用途に最適な簡易測定装置を実現することがで
 きる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の簡易測定装置の一例の概略分解斜視図
 である。

【図2】図1に示される簡易測定装置の概略断面図であ
 る。

【図3】(a)および(b)は、それぞれ本発明の簡易
 測定装置に用いられる吸収シートの別の例を示す概略斜
 視図である。

【図4】本発明の簡易測定装置の別の例の概略分解斜視
 図である。

【符号の説明】

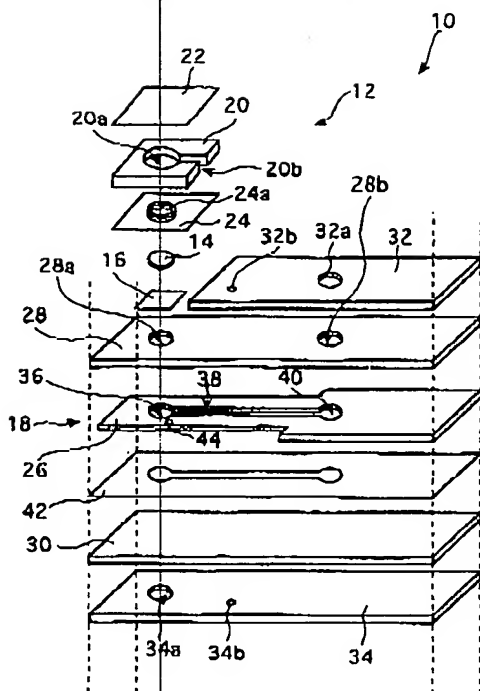
※10 簡易測定装置
 12 試料検体採取部
 14 試薬部
 16 判定部
 18 吸収部
 20 スペーサ
 20a 貫通孔
 22 膜
 24 シール
 26 吸収シート
 28 上面シート
 30 下面シート
 32 上面カラーシート
 34 下面カラーシート
 36 観察用貫通孔
 38 スリット
 40 貫通孔
 42 両面テープ

※

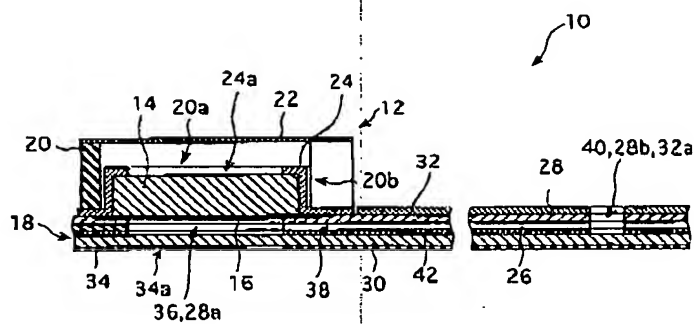
(17)

特開平8-285849

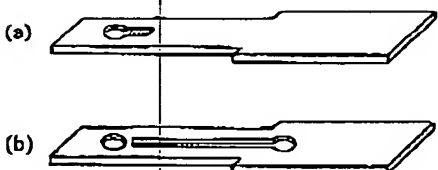
【図1】



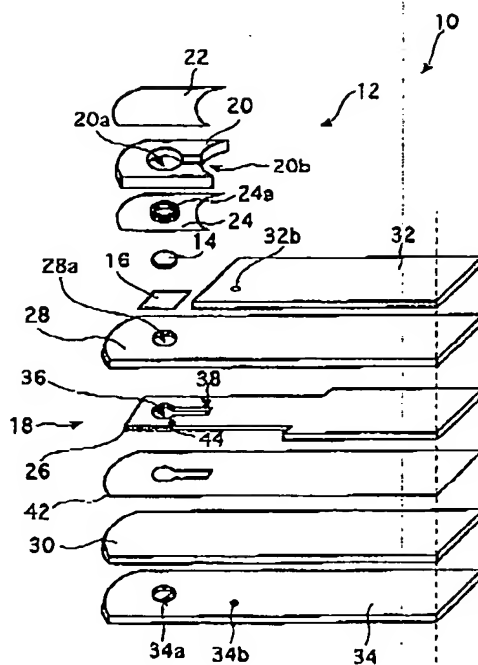
【図2】



【図3】



【図4】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.